

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
[A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction]

2.140.769

(21) N° d'enregistrement national
[A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'INPI]

71.20544

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

(22) Date de dépôt 7 juin 1971, à 16 h 17 mn.
Date de la décision de délivrance 26 décembre 1972.
Publication de la délivrance B.O.P.I. - «Listes» n. 3 du 19-1-1973.

(51) Classification 43/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés benzofuryloxy alcanoniques du Probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

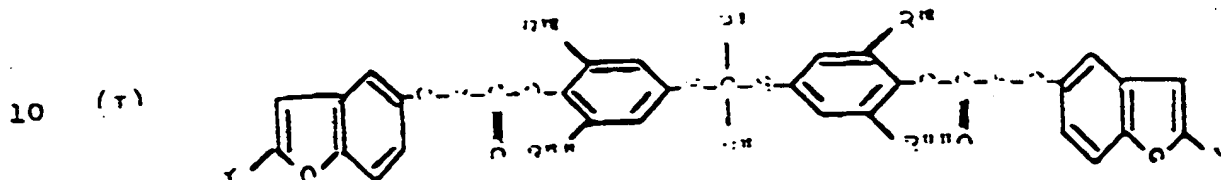
71 20544

1

2140769

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides phénoxyalcanoïques et des bis(hydroxy-4 phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la
5 formule générale I ci-après :



15 Dans cette formule, B représente un groupe hydrocarboné divalent saturé ou éthylenique comprenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée saturée ou éthylenique;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

20 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

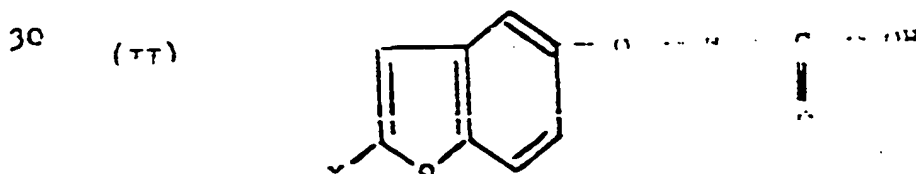
R'''' représente un reste alcoyle léger;

X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypocholestérolémiantes et hypolipémiantes.

25 L'invention vise les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride d'un acide de formule générale II suivante :

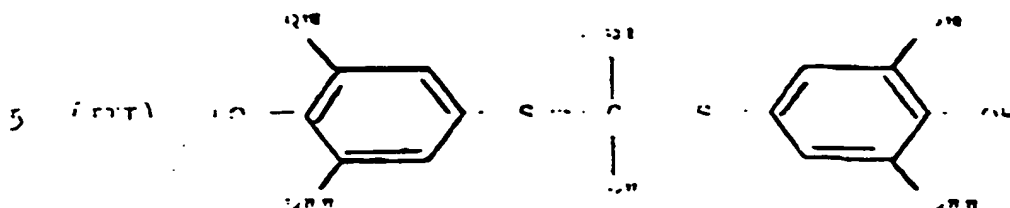


35 dans laquelle B et X sont tels qu'ils ont été précisés précédemment, sur un bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule générale III suivante:

71 20544

2

2140763



10 dans laquelle R' , R'' , R''' et R'''' sont tels qu'ils ont été précisés précédemment;

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou support, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-
15 dialcoylamide ou leurs mélanges; on opère de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide halohydrique déplacé dans la réaction, la dite
20 base pouvant être, par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser un dérivé O-métallique préalablement isolé du bis(hydroxy-4 phénylthio)
25 alcane.

EXEMPLE 1

Bis [/ (méthyl-2 benzofuranne-5) oxy-2 méthyl-2 propionoxy] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 propane.

268 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4
30 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 253 grammes (1 mole) de chlorure de (méthyl-2 benzofuranne-5) oxy-2 méthyl-2 propionyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30
35 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

EXEMPLE 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)

71 20544

3

2140769

(hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule III, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

- 5 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-1,1} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-1,1} \text{éthane}$
- Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{butane}$
- 10 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{hexane}$
- Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertioamyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- 15 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio} \right]_{-1,1} \text{éthane}$
- 20 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{pentane}$

EXEMPLE 3

- En remplaçant le chlorure de (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionyle, dans la réaction de l'exemple 1, par une
- 25 quantité équimoléculaire d'un autre chlorure d'un acide conforme à la formule II, on peut, notamment obtenir les composés suivants
- Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- 30 Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- 35 Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyrox} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 butyrox} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$
- Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 butyrox} \right]_{-4} \text{ditertiobutyl-3,5 phénylthio} \right]_{-2,2} \text{propane}$

- phénylthio]-2,2 propane
Bis [(benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy]-4 ditertiobutyl-3,5
phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy]-4
5 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy]-4
ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertiobutyl
-3,5 phénylthio]-2,2 propane
10 Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy]-4 ditertio-
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy]-4 ditertiobutyl
-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy]-4 ditertiobutyl
15 -3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 valérianoxy]-4 ditertio-
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-3 propionoxy]-4 ditertio-
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
20 Bis [(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acryloyloxy]-4 ditertio-
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(éthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4
ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertio-
25 butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane
Bis [(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-
-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

71 20544

5

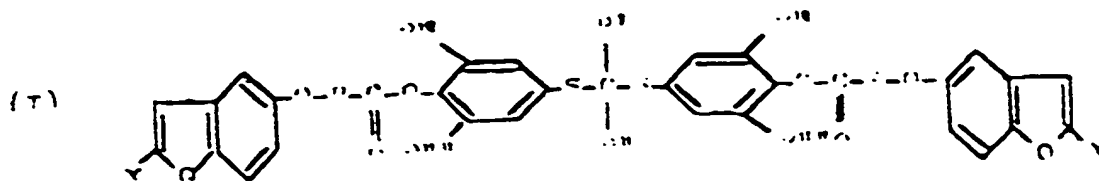
2140769

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :

5

10



dans laquelle B représente un groupe hydrocarboné divalent saturé ou éthylénique comprenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée saturée ou éthylénique;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

20 R''' représente un reste alcoyle léger;

X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par la Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ ditertiobutyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-2,2}$ propane

25 3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ ditertiobutyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-1,1}$ propane

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$

30 ditertiobutyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-1,1}$ éthane

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ ditertiobutyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-2,2}$ butane

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ ditertiobutyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-2,2}$ hexane

35 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ ditertioamyl-3,5 phénylthio $\left[\right]_{-2,2}$ propane

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$ méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio $\left[\right]_{-2,2}$ propane

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] \right]_{-4}$

71 20544

2140769

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$
 $\left. \text{isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio} \right] -1,1 \text{ éthane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$
 $\left. \text{isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ pentane}$

5 4°. Produits industriels conformes à la première revendication
constitués par les composés suivants:

Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

10 Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

15 Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

20 Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$
ditertio-butyl-3,5 phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

25 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy} \right] -4 \right.$
ditertio-butyl-3,5 phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

30 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

35 Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 valérianoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-3 propionoxy} \right] -4 \right.$ ditertio-butyl-3,5
phénylthio $\left. \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis $\left[\left[\text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acryloyloxy} \right] -4 \right.$ ditertio-

71 20544

7

2140769

butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

Bis [-(éthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4

ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

Bis [-(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertio-

5 butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

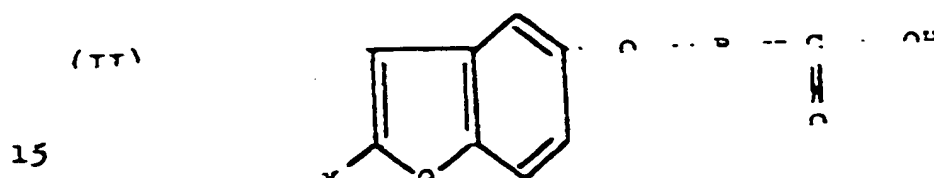
Bis [-(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4

ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogé-

nure ou d'un anhydride dérivé d'un acide défini par la formule

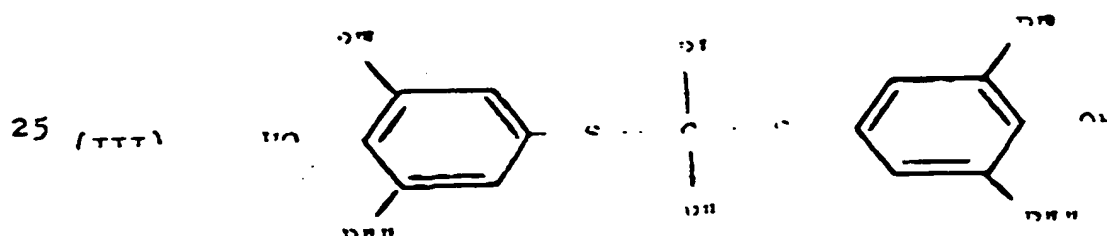
10 générale II suivante :



dans laquelle B et X sont comme il est dit dans la première

revendication, sur un bis(hydroxy-4 phénylthio)alcane défini par

20 la formule générale III suivante :



30 dans laquelle R', R'', R''' et R'''' sont comme il est dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'un hétérocycle azoté tertiaire.

35 7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un dérivé O-métallique du bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule III.